Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H.C. Friederich

---

# EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR BENZOYLPEROXYDTHERAPIE DER ACNE VULGARIS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ANNE-MARIE HUMMEL, geb. Rahe
aus Bernburg

Marburg 1978

---

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H.C. Friederich

# EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR BENZOYLPEROXYDTHERAPIE DER ACNE VULGARIS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ANNE-MARIE HUMMEL, geb. Rahe

aus Bernburg

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg an der Lahn angenommen am : 16. Juni 1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan : Prof. Dr. F. Neurath
Referent : Prof. Dr. H. C. Friederich
Correferent : Prof. Dr. med. M. Gloor

Meinen lieben Kindern

# Inhaltsverzeichnis


Seite

Einleitung ..... 1

I. Einführung in die Problematik..... 2
a) Klinik und Pathophysiologie der Acne vulgaris ..... 2
b) Therapie der Acne vulgaris ..... 9

II. Material und Methodik ..... 16
a) Untersuchte Kollektive ..... 16
b) Versuchsaufbau ..... 16
c) Verwendete Externa ..... 17
d) Verwendete Methoden ..... 18
1. Quantitative Lipidbestimmung ..... 18
2. Dünnschichtchromatographische Analyse .. 22
2.1. Herstellung der Dünnschichtplatten ... 27
2.2. Dünnschichtchromatographische Lipidtrennung ..... 29
2.3. Entwickeln der aufgetrennten Lipide .. 31
2.4. Densitometrische Auswertung der Lipidbande ..... 31
e) Statistische Auswertung ..... 35

III. Ergebnisse ..... 36

IV. Diskussion ..... 40

V. Zusammenfassung ..... 46

VI. Literaturverzeichnis ..... 47

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0092

## Einleitung

In der Therapie der Acne vulgaris gilt eine Reduktion der freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden zu Gunsten der Triglyceride als ein Kriterium für die klinische Wirksamkeit einer Medikation auf dieses Krankheitsbild. Von FULTON et al. (17) wird dem Benzoylperoxyd in einer alkoholischen Gelgrundlage ein solcher Effekt bei topischer Anwendung zugeschrieben. Die vorliegenden Untersuchungen sollen zusätzliche Informationen über die Wirkung von Benzoylperoxyd auf die freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden erbringen. Darüberhinaus soll geprüft werden, ob die alkoholische Gelgrundlage unabdingbare Voraussetzung zum Erreichen dieses Effektes ist, oder ob die reduzierende Wirkung auf die freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden auch durch das Einbringen von Benzoylperoxyd in eine andere Grundlage zu erreichen ist.

## I. Einführung in die Problematik

### a) Klinik und Pathophysiologie der Acne vulgaris

Die Acne vulgaris, eine Erkrankung der Anhangsgebilde der Haut, gehört zu den häufigsten Krankheitsbildern in der dermatologischen Sprechstunde. Da sich die Krankheit charakteristischerweise während der Pubertäts- und Postpubertätsjahre manifestiert, handelt es sich vorwiegend um jugendliche Patienten, die in außerordentlich unterschiedlichem Ausmaß von der Krankheit betroffen sind.

Während die schweren Formen der Acne vulgaris zu jeder Zeit im Vordergrund ärztlicher Bemühungen standen, kommen, aus dem größeren Kosmetikbewußtsein der Bevölkerung in der heutigen Zeit resultierend, zunehmend auch leichtere Acnefälle in ärztliche Behandlung. Das körperliche Allgemeinbefinden dieser Patienten ist selten beeinträchtigt, das psychische Wohlbefinden umso mehr. Da der Schönheit der Haut immer mehr Bedeutung beigemessen wird, kann es bei den überwiegend jugendlichen Patienten, die stark unter ihrem Aussehen leiden, zur Verminderung ihres Selbstwertgefühls kommen. Dieser Thersiteskomplex (74) kann neben Kontaktstörungen, Leistungshemmungen und anderen neurotischen Fehlreaktionen sogar der Grund für einen Suicidversuch sein. Ferner darf nicht übersehen werden, daß eine schwere Acne vulgaris vor allem beim weiblichen Geschlecht zu einem erheblichen Absinken des Sozialstatus führen kann. Da vor allem in den Berufen, in denen eine Auseinandersetzung mit der Öffentlichkeit unerläßlich ist, ein unschönes Aussehen als Handicap angesehen wird, bleiben den betroffenen Personen berufliche Chancen vielfach verschlossen.

Aus diesen Gesichtspunkten heraus erscheint die Auffassung der älteren Ärztegeneration, daß die Acne vulgaris eigentlich nur in ihren schwersten Stadien ein behandlungsbedürftiger Zustand sei, als überholt. Vielmehr führen die vielfachen sozialen und psychologischen Auswirkungen der Acne vulgaris dazu, daß gerade diese Folgezustände in immer größerem Umfang der Behandlung bedürfen, und somit eine konkrete ärztliche Aufgabe darstellen. Dem entspricht auch das große therapeutische Bemühen, das gerade in den letzten Jahren diesem Krankheitsbild zukam.

Die Primäreffloreszenz der Acne vulgaris ist der Comedo. Unter einem Comedo versteht man eine verschlossene Talgdrüse. Dieser Verschluß resultiert aus einer Hyperkeratose im Bereich des Talgdrüsenausführungsganges. Hyperkeratotisches Material verbindet sich dann mit dem Lipidmaterial des Talgdrüseninhaltes, es bildet sich ein Pfropf, der schließlich die Talgdrüse verschließt und allmählich die Größe einer Talgdrüsencyste erreicht. Vielfach lagert der aus Talg- und Hornmassen bestehende Comedo an seinem oberen Pol Melanin ein, so daß der Comedo häufig schwarz gefärbt erscheint. Je nachdem, ob es zu einer Dunkelfärbung des Pfropfes kommt oder nicht, unterscheidet man sogenannte "black heads" oder "white heads". Sie machen insgesamt das Erscheinungsbild der Comedonenacne aus. Diese aus Primäreffloreszenzen bestehende Erkrankung weist an und für sich keine entzündlichen Veränderungen auf.

Sekundär kann es jedoch zu einer perifollikulären Entzündung im Bereich des Comedos kommen. Es bilden sich dann rote, druckschmerzhafte Knötchen (Acne papulosa),

die eitrig einschmelzen können (Acne pustulosa). Durch Konfluieren oder Abszedieren resultieren die cystischen Acneveränderungen, die abszeßähnlichen Acneveränderungen und in extremen Fällen schließlich die Acne conglobata und die Acne indurata. Man muß also bei der Betrachtung der Pathophysiologie der Acne vulgaris die Entstehung der nicht entzündlichen Primäreffloreszenzen (Comedo) und die Entstehung der sekundären Entzündung auseinanderhalten. Es gibt Acnefälle, bei denen ausschließlich die nicht entzündliche Primäreffloreszenz vorliegt, und auf der anderen Seite Fälle, bei denen die sekundär veränderten Comedonen das Krankheitsbild bestimmen. Oftmals findet man aber alle Erscheinungsformen nebeneinander, sodaß ein polymorphes Bild entsteht.

Die Acne vulgaris ist auch in erheblichem Maße vom Lebensalter abhängig. Sie beginnt in der Regel etwa im Alter von 12 bis 13 Jahren. Es kommt dann zunächst zu einem Vorherrschen der Comedonen, insbesondere im Bereich der Stirn, später wird dann zunehmend auch das übrige Gesicht befallen. Bei älteren Acnepatienten, von etwa 25 Jahren, werden überwiegend der Rücken, die Kinnpartie und die Brust befallen, während die Stirn zu diesem Zeitpunkt häufig bereits symptomfrei ist. Auch auf die Art der Effloreszenzen hat das Lebensalter des Acnepatienten Einfluß. Während der jugendliche Acnepatient von 12-13 Jahren fast ausschließlich Comedonen aufweist, kommt es im höheren Lebensalter dann zu einem starken Überwiegen der entzündlichen Acneeffloreszenzen, denn nicht selten werden bei 25-30-jährigen Acnepatienten kaum noch Comedonen nachweisbar sein.

Ein Problem besonderer Art ergibt sich bei der Acne vulgaris aus der meist narbigen Abheilung der entzünd-

lichen Acneeffloreszenzen. Während die entzündlich veränderten Effloreszenzen zurückgehen, und damit die Erkrankung per se in der Regel nach dem 30. Lebensjahr verschwindet, bleiben die entstellenden Narben. Deshalb ist es auch ein therapeutisches Ziel, die Behandlung einer Acne vulgaris auf jeden Fall aufrechtzuerhalten, selbst dann, wenn man die Acne nicht völlig zum Verschwinden bringen kann, weil es darauf ankommt, die Narbenbildung unter allen Umständen zu verhindern. Denn auch die chirurgischen Maßnahmen zur Entfernung der Narben, wie zum Beispiel die Schleiftherapie, können einen manifesten Zustand lediglich korrigieren und müssen sich deshalb häufig als unzulänglich erweisen.

Wichtig ist die Abgrenzung der Acne vulgaris von acneähnlichen Zuständen. Von einer Acne vulgaris kann man nicht sprechen, wenn Personen erkranken, die der für die Acne vulgaris typischen Altersstufe vom 12. bis 35. Lebensjahr nicht zugeordnet werden können. Ferner wird man nicht von einer vulgären Acne sprechen können, wenn andere Partien als der Rücken, die Brust und das Gesicht befallen sind. Schließlich wird man auch dann nicht von einer Acne vulgaris sprechen können, wenn sich die Polymorphie des klinischen Bildes nicht wenigstens mit der Zeit herausbildet. In diesem Fall kommen zahlreiche symptomatische Acneformen in Betracht. Als die wichtigsten seien die verschiedenen Formen der Hallogen-Acne erwähnt. Dazu gehört insbesondere die Jodacne, die nicht selten nach der Verwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln und jodhaltigen Pharmaka auftritt. Dasselbe gilt auch für die Bromacne, die vor allem bei der Anwendung bromhaltiger Sedativa in Erscheinung tritt. Die Chloracne sieht man vor allem bei Arbeitern der chemischen Industrie, die Kontakt mit Substanzen wie Hexachlorbenzol

und anderen chlorierten aromatischen Kohlenwasserstoffen haben. Weitere wichtige Formen der symptomatischen Acne sind die Teeracne und die Ölacne. Insbesondere der Ölacne kommt eine große quantitative Bedeutung zu. Bei Mechanikern, die ihre ölverschmutzten Hände an der Hose abwischen, tritt sie typischerweise an den Oberschenkeln in Erscheinung. Die Agentien dieser Acneform sind vor allem Schmieröl, Petroleum und Paraffine. Ferner ist die Teeracne zu erwähnen, die bei der Verarbeitung von Teerprodukten auftritt und die durch Perchlornaphtalin ausgelöste Acne, ein Agens, das bei der Herstellung von Isolierpappe verwendet wird. Hingewiesen sei schließlich noch auf zahlreiche Formen der symptomatischen Acne vulgaris, die durch die Einnahme von Medikamenten ausgelöst werden können. Hier seien Kortikosteroide, Vitamin B-haltige Medikamente genannt. Am bekanntesten ist in diesem Zusammenhang das Entstehen einer symptomatischen Acne durch die Einnahme antiepileptischer Pharmaka, wie Zentropil.

Die Ausschaltung der auslösenden Noxe steht bei der Therapie der symptomatischen Acne im Vordergrund, andere therapeutische Maßnahmen haben eine untergeordnete Bedeutung.

Die klinischen Daten deuten bereits auf die Pathophysiologie der Acne vulgaris hin. Während man noch vor wenigen Jahren keine rechte Vorstellung über die Entstehung der Acne vulgaris hatte, ist heute doch insoweit ein Fortschritt erzielt worden, als an verschiedenen Stellen ein Einblick in die Pathophysiologie möglich ist, ohne daß indessen das ganze Bild geklärt wäre. Man weiß, daß der Seborrhoe bei der Entstehung der Acne vulgaris eine

wesentliche Bedeutung zukommt. Es ist weiterhin bekannt, daß eine Reduktion der Seborrhoe zu einer klinischen Besserung der Acne führt. Das gilt insbesondere für die Erfahrungen bei der Anwendung antiandrogenhaltiger Ovulationshemmer, über die vor allem SCHÄFER und WINKLER (80, 81) berichtet haben. Auf der anderen Seite fehlt jedoch eine Vorstellung darüber, in welcher Weise eine Vermehrung der Talgdrüsensekretion in die Pathophysiologie der Acne vulgaris eingreift. Die pathophysiologische Bedeutung wird jedoch nicht nur durch den statistischen Nachweis einer Seborrhoe bei der Acne geführt, sondern darüberhinaus auch dadurch, daß ausschließlich die Altersschichten von der Erkrankung betroffen sind, in denen eine erhöhte Talgdrüsenaktivität gefunden wird, nämlich Personen in der Pubertät und im frühen Erwachsenenalter.

Ein weiterer Faktor, der sicherlich in die Pathophysiologie der Acne vulgaris eingreift, ist ein gestörter Keratinisierungsvorgang im Bereich des Talgdrüsenausführungsganges. Über die Ursachen der gestörten keratinisierung ist allerdings noch sehr wenig bekannt. Eine Disposition der betroffenen Personen scheint jedoch eine wesentliche Voraussetzung für diese Störung zu sein. Aus therapeutischen Erfahrungen weiß man, daß man mit Vitamin A-Säure bzw. mit einer innerlichen Vitamin A-Therapie Einfluß auf dieses dispositionelle Moment nehmen kann. Ferner werden der direkte Einfluß sexualspezifischer Hormone oder eine bestehende Seborrhoe als ursächliche Einflüsse auf das Entstehen einer Para- oder Hyperkeratose im Epithel- und Follikelbereich diskutiert.

Als dritter Faktor sind die freien Fettsäuren für die Pathogenese der Acne vulgaris von großem Interesse. In

Modellversuchen konnte gezeigt werden, daß die freien Fettsäuren eine weit stärkere comedogenuine Wirkung aufweisen als die übrigen Bestandteile des Hautoberflächenlipidgemisches (48, 49, 52). Ferner entfalten sie im Modellversuch auch eine ausgesprochen gewebeirritierende Wirkung (44, 68, 71, 73). Dabei scheint die comedonogene Wirkung vor allem den geradzahligen mittelkettigen gesättigten Fettsäuren zuzukommen, die entzündungserregende Wirkung jedoch den kurzkettigen Fettsäuren mit einer Kettenlänge von weniger als zwölf Kohlenstoffatomen. Ob die Ergebnisse dieser Modellversuche ohne weiteres auf die Verhältnisse in vivo übertragen werden dürfen, muß in Frage gestellt werden, zumal andere Autoren bei Acnepatienten übereinstimmend eine Verminderung der freien Fettsäuren nachgewiesen haben (6, 29, 76, 77). Dieser Befund kann durch den Nachweis weniger stark lipolytisch wirksamer Stämme des Corynebacterium acnes bei Patienten mit Acne vulgaris erklärt werden (79). Als mögliche Ursache für die entzündlichen Veränderungen der Acneefflorescenzen wurde auch eine Verkürzung der Kettenlänge bei den freien Fettsäuren diskutiert (35, 76), was jedoch aufgrund übereinstimmender Ergebnisse anderer Autoren nicht wahrscheinlich erscheint (3, 4, 27, 45, 50).

Schließlich läßt sich auch im Comedo eine Vermehrung der freien Fettsäuren feststellen, wie es in gleicher Weise auch bei den Comedonen der Favre-Racouchot'schen Erkrankung der Fall ist (33), ohne daß es bei diesem Krankheitsbild zu entzündlichen Veränderungen im Bereich der Talgdrüsen kommt. Somit scheint jede Stauung des Talgdrüsensekretes zu einer Vermehrung der freien Fettsäuren zu führen, ein Befund, der durch den Nachweis von Corynebacterium acnes und Lipasen im Comedoneninhalt

erhärtet werden konnte (41, 42, 54, 55, 69).

Insgesamt scheint es daher fraglich, ob den freien Fettsäuren in vivo eine Bedeutung für die Acnepathogenese zukommt. Die Ergebnisse von FULTON et al. (18) aus neuester Zeit deuten in die gleiche Richtung. Diese Autoren konnten zeigen, daß ein Lipaseinhibitor zwar die Menge der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden stark vermindert, das Krankheitsbild der Acne vulgaris dadurch klinisch jedoch keine Besserung erfährt.

Dennoch ist eine Reduktion der freien Fettsäuren durch eine Therapie wahrscheinlich ein wichtiges Kriterium, denn sie ist in der Regel ein Hinweis auf eine Einwirkung auf das Corynebacterium acnes und andere lipasefreisetzende Mikroben. Dies könnte von Bedeutung sein, da angenommen wird, daß Stoffwechselprodukte bzw. andere Ektofermente des Corynebacterium acnes für die Pathogenese der Acne vulgaris verantwortlich sein könnten (40, 54). Eine Reduktion der freien Fettsäuren ist somit zwar kein Beweis für die klinische Wirkung, sie läßt in der Regel eine solche jedoch wahrscheinlich erscheinen.

b) Therapie der Acne vulgaris

An den pathophysiologischen Faktoren orientiert sich auch die Therapie der Acne vulgaris. Man ist deshalb bestrebt, folgende Behandlungsziele zu erreichen :

1. Reduktion der Hautoberflächenlipide
2. Beseitigung der Hyperkeratosen
3. Reduktion der freien Fettsäuren bzw. Hemmwirkung auf das Corynebacterium acnes.

Eine Reduktion der Hautoberflächenlipidmenge kann man zunächst einmal durch die Anwendung synthetischer Tenside erreichen. Bei dieser Therapieform werden die Hautoberflächenlipide durch häufig wiederholte Waschungen von der Oberfläche der Haut entfernt. Zum anderen setzt man jedoch bei der Verfolgung dieses Behandlungszieles immer häufiger Hormone ein. Östrogene reduzieren die Hautoberflächenlipidmenge, während Androgene einen gegenteiligen Effekt aufweisen und Gestagene sich uneinheitlich verhalten. Es bietet sich an, die Acne vulgaris der Frau mit Östrogenen zu behandeln, die in Form von Ovulationshemmern appliziert werden. Bei dieser Therapieform sollte darauf geachtet werden, daß der Östrogenanteil des Ovulationshemmers groß ist. Ferner sollte bedacht werden, daß sich der Therapieerfolg erst nach mehreren Zyklen beurteilen läßt. Eine externe Applikation von Östrogenen zur Beseitigung der Acne vulgaris ist ebenfalls möglich. Man sollte diese Behandlungsform jedoch nur bei weiblichen Acnepatienten wählen, weil Östrogene in erheblichem Maße durch die Haut resorbiert werden. Eine weitere Möglichkeit, die Hautoberflächenlipide zu reduzieren, ergibt sich durch die Anwendung von Antiandrogenen. Diese ersetzen in Ovulationshemmern den Gestagenanteil und zeigen bei der Therapie der Acne vulgaris wesentlich bessere Erfolge als die herkömmlichen Ovulationshemmer. Versuche, Antiandrogene lokal zu applizieren, brachten nicht den erhofften Wirkungserfolg.

Nach Untersuchungen von GLOOR, STEINGRÄBER und FRIEDERICH (36) soll auch mit Bituminosulfonaten eine Reduktion der Talgdrüsenlipide zu erreichen sein. Es muß jedoch nach neueren Untersuchungen von GLOOR, JOSEPHS und FRIEDERICH (23) darauf hingewiesen werden, daß eine gleichzeitige

Anwendung von Bituminosulfonaten und Tetracyclinen nicht in Betracht kommen kann, da sich beide Substanzen zu einem Komplex zu verbinden scheinen und damit unwirksam werden.

Die Lipogenesehemmer stellen eine weitere Substanzgruppe dar, die wegen ihres sebosuppressiven Effektes bei der Acne vulgaris therapeutisch zur Anwendung gelangen. 5-8-11-14-Tetraensäure wurde sowohl intern als auch extern appliziert. Dabei soll bei der systemischen Anwendung weniger die Lipogenesehemmung als vielmehr eine Androgensyntheseblockung die Ursache ihrer lipidreduzierenden Wirkung sein. Ein ähnlicher Wirkungsmechanismus wird für Benzylthio-2-äthylamin angenommen, einer Substanz, die sich in kosmetischen Präparaten zur Beseitigung der Seborrhoe bewährt hat. Weniger gut sind Ergebnisse mit den Lipogenesehemmern Aluminiumnicotinat und Clofibrat ausgefallen.
In diesem Zusammenhang sollen abschließend noch zwei Substanzen erwähnt werden, die ebenfalls einen sekretionsmindernden Effekt auf die Talgdrüsen haben sollen. Es sind dies Pyrrolidoncarbonsäurehexadecylester und das A 2-Naphtol, welches in zahlreichen Schälpasten zur Behandlung der Acne vulgaris enthalten ist und nach POWELL (61) auf resorptivem Wege zu einer Reduktion der Talgdrüsensekretion führen soll.

Das zweite Ziel der Acnetherapie ist die Beseitigung der Hyperkeratosen. In früheren Jahren versuchte man die Disposition zur Überkeratinisierung im Bereich der Talgdrüsenausführungsgänge durch orale Gabe von Vitamin A zu beeinflussen. Als sich die in diese Behandlung gesetzten Erwartungen nicht erfüllten, wurde diese Form der Acnetherapie weitgehend wieder verlassen. In jüngster Zeit scheint die externe Anwendung von Vitamin A-Säure zu guten

Therapieerfolgen zu führen. Unter der Anwendung von Vitamin A-Säure kommt es zunächst zum Schälen der Haut, die Applikation über einen längeren Zeitraum scheint dann die Ausbildung von Follikelhyperkeratosen zu verhindern.

Das dritte therapeutische Prinzip bei der Behandlung der Acne vulgaris ist das Einwirken von Antibiotika auf Corynebacterium acnes und andere lipasefreisetzende Mikroben, wobei die Lipolyse durch Lipasen bakteriellen Ursprungs verhindert wird. Hohe Dosen verschiedener Antibiotika (2, 8, 10, 11, 14, 29, 72) führen bei systemischer Anwendung zu einer Verminderung der Keimzahlen auf der Haut und dazu parallel zu einer Reduktion der freien Fettsäuren. Nimmt man die Reduktion der freien Fettsäuren als Maß für die Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie, so kommt unter den möglichen Antibiotika den Tetracyclinen heute die größte Bedeutung zu, da sie selbst bei niedriger Dosierung die freien Fettsäuren zu reduzieren vermögen. Wie HASSING (39) für das Corynebacterium acnes nachgewiesen hat, scheint es sich dabei nicht um die antibiotische Wirkung der Tetracycline zu handeln, sondern um eine Inhibition der Lipasen, die zur Reduktion der freien Fettsäuren führt. Auch durch eine externe Anwendung von Tetracyclinen kommt es zu einer Reduktion der freien Fettsäuren, wie GLOOR, HÜBSCHER und FRIEDERICH (25) nachweisen konnten. Diese Wirkung kann durch den Zusatz von Dimethylsulfoxyd (DMSO) in 40%iger Konzentration noch verstärkt werden, weil DMSO nach Untersuchungen von KLIGMAN und JACOB (43) die Permeabilität der Bakterienmembran steigern soll. Beide Autoren halten aber auch einen direkten Einfluß von Dimethylsulfoxyd auf die Bakterien für möglich. Ferner wird eine Enzyminhibitorwirkung des Dimethylsulfoxyds diskutiert.

Zu einer Reduktion der freien Fettsäuren führt nach GLOOR

MENDEL und FRIEDERICH (28) auch die Anwendung alkoholhaltiger Pudermasken. Ihr Wirkungseffekt läßt sich steigern, wenn man Äthyllactat hinzufügt, was von SWANBECK (75) zuerst aufgezeigt wurde und inzwischen bestätigt werden konnte. Benzoyl-Peroxyd, welches Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen ist, führt bei externer Anwendung ebenfalls zu einer Reduktion der freien Fettsäuren (17).
Neueste Untersuchungen von GLOOR, DÖRING und KÜMPEL (37) zeigen, daß auch den Tensiden eine hemmende Wirkung auf die bakterielle Lipolyse zukommt. Vielleicht erklärt sich der Behandlungserfolg, der durch häufiges Waschen mit synthetischen Tensiden erreicht wird, zum Teil auch aus diesem Effekt.

Neben den Bemühungen mit der Therapie in die Pathophysiologie der Acne vulgaris einzugreifen, gibt es auch noch verschiedene symptomatische Maßnahmen, mit denen man die Acne vulgaris zu beseitigen sucht. Einige von ihnen sollen am Rande erwähnt werden. Da sind zuerst einmal Substanzen zu nennen, die einen schälenden Effekt auf die Haut haben. Bewährt hat sich die Anwendung der Lassar'schen Schälpaste, die aber wegen ihrer starken, einem chemischen Peeling der Haut gleichkommenden Wirkung eine klinische Kontrolle und somit die stationäre Aufnahme des Patienten erfordert. Früher wurde auch kolloidaler Schwefel für die Schälbehandlung verwendet. Heute gilt seine Anwendung jedoch als überholt, da nachgewiesen werden konnte, daß Sulphur praecipitatum eine ausgesprochen comedonogene Wirkung besitzt. Eine keratolytische Wirkung haben auch die milder schälenden Substanzen wie das Resorcin, die Salicylsäure, verschiedene Fermente, die in kosmetischen Präparaten enthalten sind, vor allem aber auch die Vitamin A-Säure und das Benzoyl-Peroxyd. Die Anwendung schälender Substanzen setzt eine große therapeu-

tische Erfahrung des behandelnden Arztes voraus, da unter dieser Therapie erhebliche Hautirritationen auftreten können, die es zu beherrschen gilt.

Zu den symptomatischen Maßnahmen bei der Therapie der Acne vulgaris zählt auch die sogenannte Acnetoilette, worunter man die Entfernung der Comedonen auf mechanischem Wege versteht. Man entfernt den Comedo unter der Vorstellung, daß so die entzündlichen Veränderungen bei der Acne vulgaris vermieden werden. Es ist bei der Acnetoilette jedoch darauf zu achten, daß die Comedonen mit der richtigen Technik in toto entfernt werden, da es sonst zu einem Austreten des Talgdrüseninhaltes in das Gewebe kommt, wodurch dann erst recht eine Entzündung in Gang gesetzt wird.
Ferner kommen bei der symptomatischen Acnetherapie auch desinfizierende Substanzen zur Anwendung. Hier soll neben desinfizierenden Seifen auch Hydrargyrum sulfuricum erwähnt werden, eine Substanz, die schon früher rezeptiert wurde. Ob diese Externa jedoch auf das Corynebacterium acnes und die koagulase-negativen Staphylokokken einzuwirken vermögen, erscheint fraglich. Lediglich für Hexachlorophen konnte inzwischen bei in vivo Untersuchungen nachgewiesen werden, daß es das Wachstum von Corynebacterium acnes beeinträchtigt. Insgesamt scheinen diese Substanzen allenfalls das Entstehen einer Superinfektion herabzusetzen.
Schließlich muß auch die Lichttherapie unter den symptomatischen Maßnahmen zur Beseitigung der Acne vulgaris erwähnt werden. Bekannt ist die günstige Wirkung der Sonne auf dieses Krankheitsbild. Auch Höhensonne- und Röntgenbestrahlung vermögen das klinische Bild der Acne vulgaris günstig zu beeinflussen. Dennoch wird von der Lichttherapie kaum noch Gebrauch gemacht, nachdem die cancerogene Wirkung des Lichtes bei längerer Exposition bekannt geworden ist.

Eine besonders moderne Behandlung der Acne vulgaris stellt die externe Anwendung von Benzoylperoxyd dar, einem Medikament, das erst in den letzten Jahren Eingang in die Therapie gefunden hat. In der Bundesrepublik Deutschland ist Benzoylperoxyd sogar erst seit etwa einem Jahr im Handel. Die Wirkung von Benzoylperoxyd soll dabei auf zweierlei Weise zustande kommen. Einmal ist Benzoylperoxyd ein schälendes Agens für die Haut. Zum anderen wird ihm, vor allem von FULTON (17), eine Reduktion der freien Fettsäuren zugeschrieben. FULTON geht dabei davon aus, daß dieser Effekt vor allem von einer gelhaltigen Grundlage abhängig ist. Die vorliegenden Untersuchungen verfolgen nun einerseits den Zweck, den Nachweis für die Reduktion der bakteriellen Lipolyse durch Benzoylperoxyd mittels der Dünnschichtchromatographie zu führen. Zum anderen sollen sie zeigen, ob Benzoylperoxyd nur in der 10 %igen Konzentration, in der diese Zubereitung eine außerordentlich schlechte Verträglichkeit aufweist, voll in diesem Sinne wirksam wird, oder ob auch bei 5 %iger Zubereitung, die eine bessere Verträglichkeit zeigt, ein entsprechender, auch quantitativ vergleichbarer Effekt auftritt. Zum dritten soll es Gegenstand der vorliegenden Untersuchung sein, zu prüfen, ob Benzoylperoxyd auch in anderen Grundlagen verabreicht werden kann, ohne daß die Fettsäure-reduzierende Wirkung beeinträchtigt wird. Eine derartige Prüfung liegt vor allem deshalb nahe, weil die gelhaltige Grundlage allein, auch ohne den Wirkstoff, bereits eine relativ schlechte Verträglichkeit aufweist. Es wird deshalb versucht, der Zubereitung in der gelhaltigen Grundlage eine entsprechende Benzoylperoxydzubereitung in Eucerin cum aqua entgegenzustellen.

## II. Material und Methodik

### a) Untersuchte Kollektive

Kollektiv A : 6 männliche und 5 weibliche Versuchspersonen im Alter von 19 bis 39 Jahren

Kollektiv B : 8 männliche und 7 weibliche Versuchspersonen im Alter von 22 bis 38 Jahren.

Die Probanden waren klinisch gesund und standen während des Versuchs unter keiner Medikation. Vor und während der Untersuchung waren alle Versuchspersonen frei von Hauterkrankungen. Kosmetika und dermatologische Externa hatten die Versuchspersonen seit langem nicht mehr benutzt. Im untersuchten Hautbereich kam lediglich die angegebene Therapie zur Anwendung.

### b) Versuchsaufbau

Zu Versuchsbeginn wurde die Haut der Versuchspersonen im Bereich der Stirn gründlich mit Petroläther entfettet. In der Klimakammer wurden unter standardisierten Bedingungen die nach 2 Stunden zwischenzeitlich ersetzten Lipide durch direkte Extraktion mit Petroläther (replacement sum) gewonnen. Die Extraktion erfolgte in zwei 5,30 $cm^2$ großen, runden Arealen rechts und links der Stirnmitte außerhalb der Augenbrauen. Die so gewonnenen Hautoberflächenlipide wurden dünnschichtchromatographisch analysiert.

Kollektiv A wurde 4 Tage lang auf der rechten Stirn-

hälfte mit dem Handelspräparat Benzoylperoxyd 10 Akne Gel [1] und auf der linken Stirnhälfte mit der in dem genannten Fertigpräparat verwendeten Grundlage [2] behandelt. Das Auftragen erfolgte morgens und abends. Vor dem abendlichen Aufbringen wurde jede Stirnhälfte mit Wasser sorgfältig gewaschen.

Kollektiv B wurde 4 Tage lang auf der rechten Stirnhälfte mit dem Handelspräparat Benzoylperoxyd 5 Akne Gel [1] und auf der linken Stirnhälfte mit einer 10%igen Zubereitung von Benzoylperoxyd [3] in Eucerin cum aqua behandelt. Die Applikation erfolgte analog zu Kollektiv A.

Bei beiden Kollektiven wurde 8 Stunden nach der letzten Anwendung die Haut an den Versuchsstellen wiederum mit Petroläther entfettet und die Hautoberflächenlipide, die sich nach 2 Stunden gebildet hatten, durch direkte Extraktion mit Petroläther gewonnen. Die so erhaltenen Lipide der Hautoberfläche wurden ebenfalls dünnschichtchromatographisch analysiert. Die Extraktionsareale entsprachen exakt den Arealen zu Beginn des Versuches.

c) Verwendete Externa

1) Benzoylperoxyd 10 Akne Gel
Hersteller : Stiefel Laboratorium GmbH, Offenbach/Main

1) Benzoylperoxyd 5 Akne Gel
Hersteller : Stiefel Laboratorium GmbH, Offenbach/Main

2) Alkoholische Gelgrundlage der Firma Stiefel
Stiefel Laboratorium GmbH, Offenbach/Main

3) Benzoylperoxyd
Hersteller : E. Merck, Darmstadt, Art. Nr. 12 435

Wir danken der Stiefel Laboratorium GmbH für die freundliche Überlassung der alkoholischen Gelgrundlage sowie der Spezialitäten Benzoylperoxyd 10 Akne Gel und Benzoylperoxyd 5 Akne Gel.

d) Verwendete Methoden

1. Quantitative Lipidbestimmung

Die Lipidmenge gewannen wir durch direkte Extraktion der Hautoberflächenlipide mit Petroläther gemäß der Methodik von SCHIRREN und HONSIG (67).
Der Versuch begann mit einer genauen Instruktion der Probanden. Einige Verhaltensregeln und das Therapieschema wurden den Versuchspersonen ad memoriam mitgegeben.
Um eine Beeintrachtigung der Lipidwerte durch Haarfett zu verhindern, hielten wir die Kopfhaare fur die Versuchszeit mit Haarklemmen aus der Stirn.
Nunmehr wurde die gesamte Stirn grundlich mit Petroläther gewaschen, dadurch alle Hautoberflächenlipide von der Versuchsstelle entfernt und somit die gleiche Ausgangssituation geschaffen. Die folgenden beiden Stunden verbrachten die Versuchspersonen in der Klimakammer unter standardisierten Bedingungen : relative Luftfeuchtigkeit : 45 %, Temperatur : 24° C. Nach genau zwei Stunden wurde die Extraktion der in dieser Zeit nachproduzierten Lipide (replacement sum) vorgenommen: Während die Versuchsperson auf dem Rücken lag, wurde ihr ein offener Glaszylinder (Höhe : 40 mm, Wandstärke : 2 mm, Innendurchmesser : 20 mm) auf das markierte Gebiet der rechten Stirnhälfte oberhalb der Augenbraue aufgesetzt. Der Zylinder umschloß ein Hautareal von 3,3 $cm^2$ (Abb. 1). Die Extraktion erfolgte mit Petroläther (Petroleumbenzin pro analysi : Siedebereich 40° - 60° C, Fa. Merck, Darmstadt, Art. Nr. 1775). Die Extraktionszeit betrug exakt zwei Minuten. Um jeglichen Substanzverlust zu vermeiden, wurde der Zylinder unter leichtem Druck von Hand gehalten, und der Petroläther durch vorsichtiges Schütteln bewegt. Nach der genau eingehaltenen Extraktions-

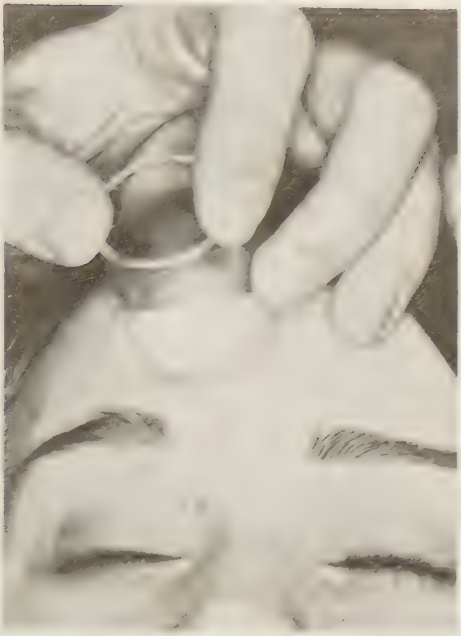

Abb. 1 : Extraktion der Hautoberflächenlipide mit Petroläther an der Stirn.

zeit wurde der jetzt lipidhaltige Petroläther von der Haut abpipetiert und durch einen Faltfilter in ein gekennzeichnetes Reagenzglas übertragen.
Die Extraktion von der linken Stirnhälfte erfolgte in gleicher Weise.
Zur quantitativen Bestimmung wurden die im Petroläther gelösten Lipide in Wageschälchen aus Glas überführt, wobei die Wand des Reagenzglases, das die extrahierten Lipide enthielt, mit 2 ml Petroläther nachgespült wurde, um die am Glas haftenden Lipide zu erfassen.
Die mit einer Numerierung versehenen Wageschälchen waren für den Versuch gereinigt, getrocknet und in einem geschlossenen Exsikkator in der Klimakammer aufbewahrt worden, um Gewichtsverfälschungen durch Feuchtigkeit und Staubpartikel

auszuschließen. Direkt vor der Aufnahme der Lipide wurden ihre Leergewichte bestimmt, die zwischen 8 und 12 g lagen. Die Wägeschälchen wurden ausschließlich mit einer fettfreien Pinzette berührt.
Nach der Aufnahme der in Petroläther gelösten Lipide wurden die Wägeschälchen in einen Exsikkator gestellt, an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen und das Lösungsmittel mit Hilfe des so erzeugten Unterdruckes vollständig verdampft. Anschließend brachten wir den geöffneten Exsikkator für die Dauer von 90 Minuten in einen Trockenschrank, wodurch noch eventuell vorhandene Feuchtigkeit bei einer Temperatur von 60° C endgültig beseitigt wurde. Vor der Gewichtsbestimmung kamen die Wägeschälchen für 48 Stunden in einen Kieselgel enthaltenden Exsikkator, der in der Klimakammer aufbewahrt wurde (Abb. 2). Anschließend erfolgte die Auswaage.

Für die Gewichtsbestimmung stand uns eine Mikrowaage (Mettler M5 SA) zur Verfügung, deren Meßgenauigkeit bei $10^{-6}$ liegt (Abb. 3). Das gewünschte Lipidgewicht erhielt man durch Subtraktion des Leergewichts von dem Gewicht der Schälchen plus Lipiden (Lipidmenge = Schälchen plus Lipide - Leergewicht).
Alle für den Versuch benötigten Glasgeräte (Reagenzgläser, Glaszylinder, Trichter, Wägeschälchen) wurden wie folgt gereinigt :

1. Chromschwefelsäurebad für die Dauer von 24 Stunden,
2. Spülen unter fließendem Wasser,
3. Abspülen mit destilliertem Wasser,
4. Trocknen im Trockenschrank bei 120° C.,
5. Adaptation in der Klimakammer für mindestens 24 Stunden. Erst danach Wiederverwendung der Geräte.

Abb. 2 : Exsikkator, in dem die Wägeschälchen zum Schutz vor Verunreinigungen durch Staub und Fett ständig aufbewahrt werden. Hier : Hineinstellen eines Wägeschälchens in den Exsikkator mit einer fettfreien Pinzette.

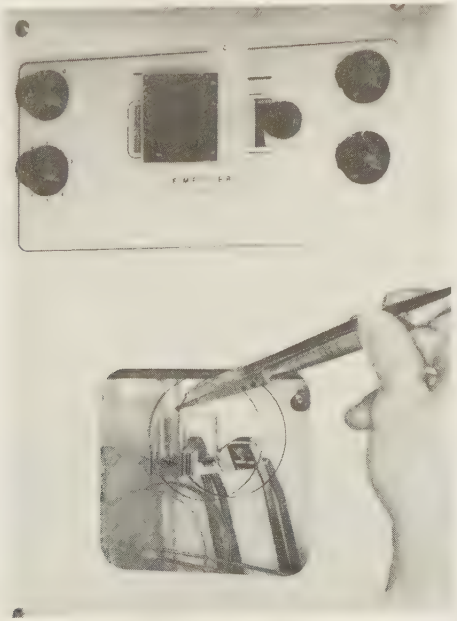

Abb. 3 : Einbringen eines Wägeschälchens in die Mikrowaage.

Aus den Wägeschälchen wurde der Lipidniederschlag folgendermaßen in MKR-Röhrchen überführt :
1 ml Hexan wurde in das Wägeschälchen pipettiert. Mit einer Pasteurpipette wurden die nun im Hexan gelösten Lipide in ein numeriertes MKR-Röhrchen gebracht.
0,5 ml Chloroform wurde in das Wägeschälchen pipettiert. Mit der oben schon benutzten Pasteurpipette wurde die Wand des Wägeschälchens nachgespült, und die jetzt noch vom Chloroform erfaßten Lipide in das MKR-Röhrchen gefüllt. Die Lösungsmittel Hexan und Chloroform wurden verdampft. Die Lipide wurden in den MKR-Röhrchen bis zur dünnschichtchromatographischen Auswertung in einer Tiefkühltruhe bei - 21° C aufbewahrt.

2. Dünnschichtchromatographische Analyse

Die dünnschichtchromatographische Analyse erfolgte durch die Objektträgermethode nach VAN GENT (19) in der von GLOOR et al. (30) angegebenen Modifikation, wobei die von GRAUMANN (38) angegebenen Korrekturfaktoren verwendet wurden. Bei dieser dünnschichtchromatographischen Methodik, die von uns angewendet wurde, können folgende Fraktionen isoliert werden:

1. freies Cholesterin
2. freie Fettsäuren
3. Triglyceride
4. Wachs- und Cholesterinester
5. Squalen
6. Paraffine.

Das freie Cholesterin ist insbesondere ein Bestandteil der epidermalen Lipide. In den Talgdrüsenlipiden selbst ist es in verhältnismäßig geringen Mengen enthalten. Eine Ver-

mehrung des Cholesterins deutet dementsprechend darauf hin, daß der Anteil der epidermalen Lipide an dem gesamten Hautoberflächenlipidgemisch vermehrt ist. Cholesterin entsteht dabei im wesentlichen, indem es aus den Zellverbänden der untergehenden Zellen des Stratum corneums freigesetzt wird. Teilweise wird das freie Cholesterin daraufhin zu Cholesterinestern verestert, die bei der dünnschichtchromatographischen Methodik in der Fraktion der Wachs- und Cholesterinester miterfaßt werden.

Besondere Bedeutung kommt der Fraktion der freien Fettsäuren und der Fraktion der Triglyceride zu. In der Talgdrüse sind unter normalen Umständen ausschließlich Triglyceride vorhanden. Freie Fettsäuren werden höchstens in außerordentlich geringen Mengen aufgefunden. Die Freisetzung der freien Fettsäuren geschieht im wesentlichen im Talgdrüsenausführungsgang und zwar insbesondere durch bakterielle Lipasen. Diese bakteriellen Lipasen werden vor allem vom Corynebacterium acnes und zwar dabei von den verschiedenen Stämmen in unterschiedlichem Maße sowie von den koagulasenegativen Staphylokokken freigesetzt. Darüberhinaus können jedoch auch zahlreiche andere pathogene und nicht pathogene Mikroorganismen in diesem Sinne wirksam werden. Ein Beispiel dafür ist Candida albicans, die zur Lipasespaltung in der Lage ist. Weiterhin gibt es auch noch Lipasen, die unabhängig von irgendwelchen Mikroorganismen in der Haut vorkommen. Diese Lipasen unterscheiden sich jedoch erheblich von den obengenannten. Ein markanter Unterschied besteht vor allem darin, daß sie teilweise durch Tetracycline gehemmt werden können, während das bei anderen Lipasen nicht der Fall ist. Es wird aber in der Literatur auch darauf hingewiesen, daß sich diese Fermente auch in anderen chemischen und physikalischen Eigenschaften außerordentlich

unterscheiden. Unter physiologischen Bedingungen kommen allerdings vor allem die bakteriellen Lipasen, die von den Corynebakterien und den koagulasenegativen Staphylokokken als Ektofermente freigesetzt werden, in Frage.

Wie bereits ausgeführt, finden sich normalerweise in der Talgdrüse nur wenige freie Fettsäuren. Ein wesentlicher Unterschied ergibt sich jedoch dann, wenn es zu einer Stauung im Bereich des Talgdrüsenausführungsganges kommt. NICOLAIDES (57, 58) hat darauf hingewiesen, daß in den großen Talgdrüsen der Nase erhebliche Mengen freier Fettsäuren nachweisbar sind. Später wurde ein entsprechender Befund von verschiedenen Autoren im Acnecomedo erhoben, wo jeweils eine fast vollständige bakterielle Lipolyse der Triglyceride aufgedeckt wurde. Schließlich konnte dasselbe auch an den Talgdrüsen des Naevus sebaceus sowie bei den Comedonen der Favre-Racouchot'schen Erkrankung von GLOOR und FRIEDERICH (33) aufgezeigt werden. Es kann somit ausgesagt werden, daß jede Stauung des Abflusses des Talgdrüsensekretes aus den Talgdrüsenausführungsgängen zu einer nahezu vollständigen Aufspaltung der Triglyceride führt. Entsprechend werden in diesen Fällen dann auch Corynebacterium acnes bzw. koagulasenegative Staphylokokken im Inhalt der Talgdrüsen nachweisbar, was unter normalen Umständen nicht der Fall ist.

Ganz andere Verhältnisse scheinen offensichtlich bezüglich der freien Fettsäuren im Bereich des behaarten Kopfes zu bestehen. Während man an der normalen Körperhaut Mengen freier Fettsäuren in der Größenordnung von etwa 10 - 20 % findet, werden nach übereinstimmender Auffassung von NICOLAIDES (59) sowie von GLOOR und Mitarbeitern (31, 32) im Bereich der Kopfhaut durchschnittliche

Werte für die freien Fettsäuren von über 30 % angegeben. Das deutet darauf hin, daß wahrscheinlich zahlreiche andere Mikroorganismen, die im Bereich der behaarten Kopfhaut existieren, ebenfalls Lipasen freisetzen, die zu einer weitergehenden Aufspaltung der Triglyceride von Bedeutung sind.

Den freien Fettsäuren bzw. der Relation zwischen freien Fettsäuren und Triglyceriden kommt auch eine ganz wesentliche klinische Bedeutung zu. Darauf weisen insbesondere die Untersuchungen von GLOOR, BREITINGER und FRIEDERICH (24) hin, die gezeigt haben, daß bei zwei klinisch so außerordentlich unterschiedlichen Bildern wie der Seborrhoea oleosa und der Seborrhoea sicca biochemisch vor allem darin ein wesentlicher Unterschied besteht, daß bei der Seborrhoea oleosa sehr viel mehr freie Fettsäuren nachweisbar sind als bei der Seborrhoea sicca. Daraus ergibt sich, daß nicht nur die Lipidmenge, sondern vor allem auch die Zusammensetzung - dabei insbesondere der Anteil der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden - von wesentlicher Bedeutung für das klinische Aussehen der Haut bzw. für die Physiologie der Hautoberfläche sind.

Relativ wenig bekannt ist über die Fraktion des Squalens. Das Squalen ist ein Zwischenprodukt der Cholesterinsynthese. Während in der Epidermis die Cholesterinsynthese meistens bis zum Cholesterin selbst fortschreitet, bleibt sie im Bereich der Talgdrüse weitgehend auf der Stufe des Squalens stehen. Das Squalen ist eine völlig hydrophobe Substanz und insofern auch von erheblicher Bedeutung für die Physiologie der Hautoberfläche selbst. Je mehr Squalen vorhanden ist, um so schlechter ist die Benetzbarkeit der Hautoberfläche mit Wasser. Auf der anderen Seite weiß man auch, daß die Squalenfraktion von

großer Bedeutung für die mikrobielle Besiedelung der Haut ist. Das ergibt sich insbesondere daraus, daß nach Untersuchungen von GLOOR, KIONKE und FRIEDERICH (26) die freien Fettsäuren in um so geringerem Maße aus Triglyceriden freigesetzt werden, je mehr Squalen vorhanden ist.

Besondere Schwierigkeiten ergeben sich bei der Interpretation der Fraktion der Wachs- und Cholesterinester. Die Wachsester scheinen vor allem ein Bestandteil der Talgdrüsenlipide zu sein, während die Cholesterinester entgegen früherer Auffassung im wesentlichen aus einer Veresterung des freien Cholesterins im Bereich der epidermalen Lipide zu entstehen scheinen. Ein Überwiegen der epidermalen Lipide führt infolgedessen zu einer Zunahme der Cholesterinester, auf der anderen Seite aber zu einer Abnahme der Wachsester und vice versa. Es ist also selten möglich aus dieser Fraktion exakte Rückschlüsse zu ziehen. Leider erlaubt die von uns angewandte dünnschichtchromatographische Methodik keine genaue Trennung dieser beiden Fraktionen.

Schließlich kommt auch den Paraffinen noch eine wesentliche Bedeutung zu. Umstritten ist es, ob die Paraffine - ähnlich wie die anderen Lipidfraktionen - der Biosynthese unterliegen. In erster Linie scheint es jedoch so zu sein, daß es sich dabei um Fremdsubstanzen handelt. Im Gegensatz zu Auffassungen, die NICOLAIDES (56) vertreten hat, dürfte dabei jedoch nicht so sehr die Verunreinigung durch irgendwelche kosmetische oder dermatologische Externa im Vordergrund stehen, sondern es scheint sich in erster Linie um Verunreinigungen zu handeln, die aus dem Abgasgehalt der Luft resultieren. Untersuchungen von GLOOR, JOSEPHS und FRIEDERICH (22) haben deutlich

gemacht, daß der Paraffinanteil an den Hautoberflächenlipiden um so größer ist, je weniger Regen während einer Jahreszeit fällt und je stärker die betreffenden Personen den Abgasen in der Luft ausgesetzt sind.

Ferner können bei der von uns verwendeten dünnschichtchromatographischen Methodik bei den einzelnen Fraktionen in geringem Maße auch Substanzen mit entsprechenden Rf-Werten miterfaßt werden.

## 2.1. Herstellung der Dünnschichtplatten

Als Dünnschichtplatten nahmen wir Objektträger mit den Maßen 25 x 76 mm. Sie wurden mit einem Scheuermittel angerauht und anschließend in Chromschwefelsäure und Aqua bidest. gründlich gereinigt. Zum Beschichten der Objektträger wurden ca. 25 - 30 g Kieselgel (Kieselgel H nach Stahl, Typ 60) in 100 ml Chloroform suspendiert. Um eine gleichmäßige Beschichtung der Objektträger zu erreichen, wurde das mit Chloroform suspendierte Kieselgel solange mit einem Magnetrührer mechanisch bearbeitet, bis es völlig homogen war.
Mit einer Pinzette wurden nun jeweils 2 eng aneinanderliegende Objektträger nur soweit in die Kieselgelsuspension getaucht, daß der obere Rand etwa 5 mm unbenetzt blieb.
Die so beschichteten noch feuchten Objektträger wurden sofort getrennt und an der Luft etwa eine Minute lang getrocknet (Abb. 4). Zur Vermeidung von Randeffekten (Veränderung der Rf-Werte) wurden dann die Plattenränder 1 mm breit von der Beschichtung mit einem Leinenlappen freigewischt. Abschließend aktivierten wir die so hergestellten Dünnschichtplatten auf einer Heizplatte bei 100° C.

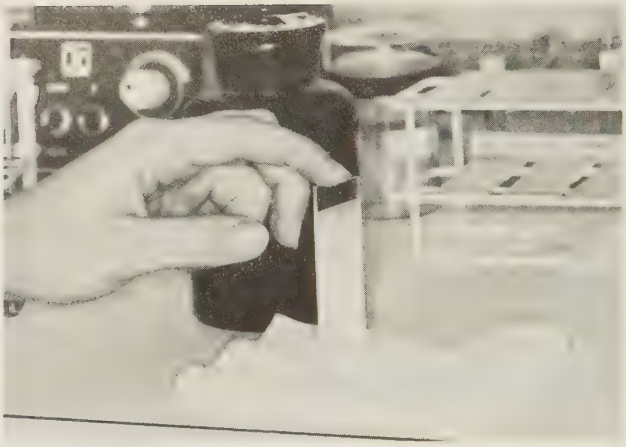

Abb. 4 : Trocknen des mit Kieselgel beschichteten Objektträgers an der Luft.

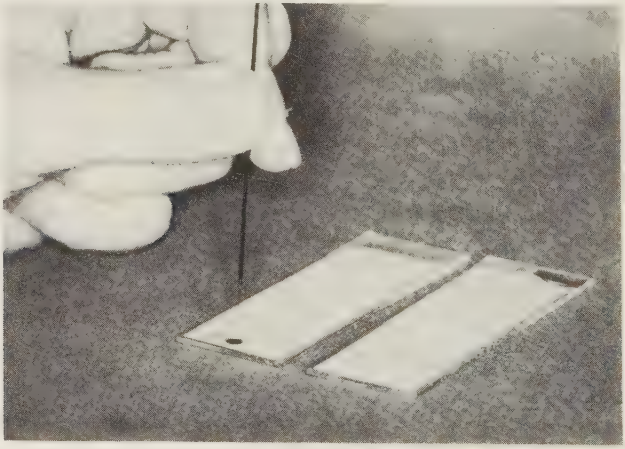

Abb. 5 : Das Auftragen des Lipidgemisches auf die Dünnschichtplatte mit einer Glaskapillare. (Zur besseren Darstellung ist das Lipidgemisch durch eine Farblösung imitiert worden).

Die zu untersuchenden Lipide wurden in Chloroform 1%ig gelöst und mit einer angefertigten Glaskapillare etwa 7 mm über dem unteren Plattenrand bandförmig auf die gekennzeichnete Dünnschichtplatte so aufgetragen, daß die Kieselgelschicht unversehrt blieb (Abb. 5).

2.2. Dünnschichtchromatographische Lipidtrennung

Wägeschälchen von 90 mm Höhe mit geschliffenem Überfalldeckel wurden nach entsprechender Reinigung als Chromatographiegefäße benutzt.
Drei derartige Gläschen wurden etwa 3 - 4 mm hoch mit folgenden Fließmitteln bestückt :

1. Glas : Hexan.
2. Glas : Ein Gemisch aus Hexan, Äther und Eisessig im Verhältnis 7 : 3 : 0,1.
3. Glas : Benzol.

Die Dünnschichtchromatographieplatten mußten senkrecht in die Gläschen gestellt werden, damit die Lipide gleichmäßig mit den Fließmitteln wandern konnten (Abb. 6).

Im ersten mit Hexan bestückten Glas wurde entwickelt, bis die Fließmittelfront das obere Kieselgelschichtende bis auf 5 mm erreicht hatte. Danach wurde die Platte aus dem Gefäß genommen, für eine Minute an der Luft getrocknet und in das zweite Glas gestellt.
In diesem Gemisch wurde bis zur Mitte der Dünnschichtplatte entwickelt. Um den Eisessig zu verdampfen, wurde die Platte für 10 Sek. auf eine Heizplatte von 100° C gelegt. Dann wurde die Platte in das dritte Glas gestellt.

Hier in Benzol wurde entwickelt, bis die Entfernung zum oberen Kieselgelrand 10 mm betrug. Abschließend trockneten die Platten an der Luft.

Abb. 6 : DC-Platte in einem Chromatographiegefäß.

Abb. 7 : Besprühen einer DC-Platte mit 40%iger Schwefelsäure.

## 2.3. Entwickeln der aufgetrennten Lipide

Um die einzelnen Banden der Lipidfraktionen sichtbar zu machen, wurden die Dünnschichtplatten nach der Auftrennung unter einem Abzug mit 40%iger Schwefelsäure besprüht. Als Sprühgefäß stand uns ein Vernebler der Fa. Degasa, Heidelberg, zur Verfügung (Abb. 7).
Bei diesem Arbeitsgang war zu beachten, daß die Schwefelsäure der Düse als sehr feiner Nebel entströmte, da nur so eine Beschädigung der Kieselgelschicht zu vermeiden war.
Die Dünnschichtplatten wurden dann auf einer Heizplatte durch langsames Erhitzen von 40° C auf 100° C vorgetrocknet, und die einzelnen Lipidfraktionen durch Steigerung der Temperatur für zunächst 10 Minuten auf 150° C und schließlich für 20 Minuten auf 200° C sichtbar gemacht. Nach insgesamt 30 Minuten waren die einzelnen Lipidfraktionen als braun-schwarze Banden deutlich unterscheidbar (Abb. 8-9).

## 2.4. Densitometrische Auswertung der Lipidbande

Ein Densitometer (Chromoscangerät der Fa. Joyce-Loebl), das im Prinzip wie ein Photometer arbeitet, wurde für die quantitative Auswertung der einzelnen Lipidfraktionen herangezogen. Dabei wurden die Lipidbande vom Gerät als Densitometerkurve graphisch dargestellt (Abb. 10). Anschließend wurden die Flächen unter den Peaks mit einem automatischen Integrator des Gerätes ausgewertet. Da die Banden in Abhängigkeit von der Struktur der Lipide (Kettenlänge und Sättigungsgrad) unterschiedliche Schwärzungsgrade aufweisen, müssen zur Korrektur dieser Unterschiede für jede Lipidfraktion sog. Schwärzungsfaktoren berücksichtigt werden. Von GRAUMANN (38) wurden diese Faktoren mit vergleichbaren Standardsubstanzen er-

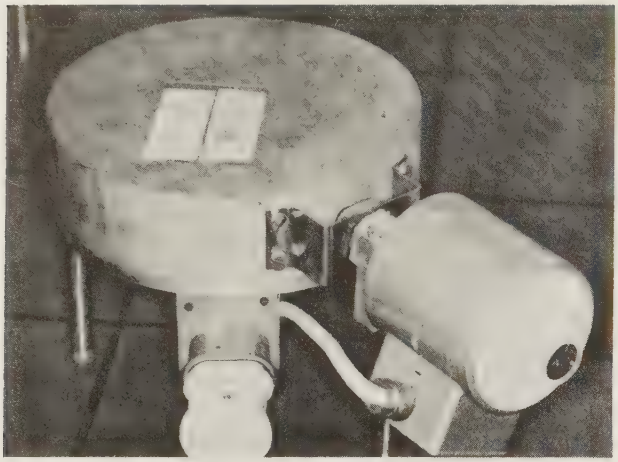

Abb. 8 : Durch Erhitzen der DC-Platten auf 200° C werden die einzelnen Lipidfraktionen sichtbar.

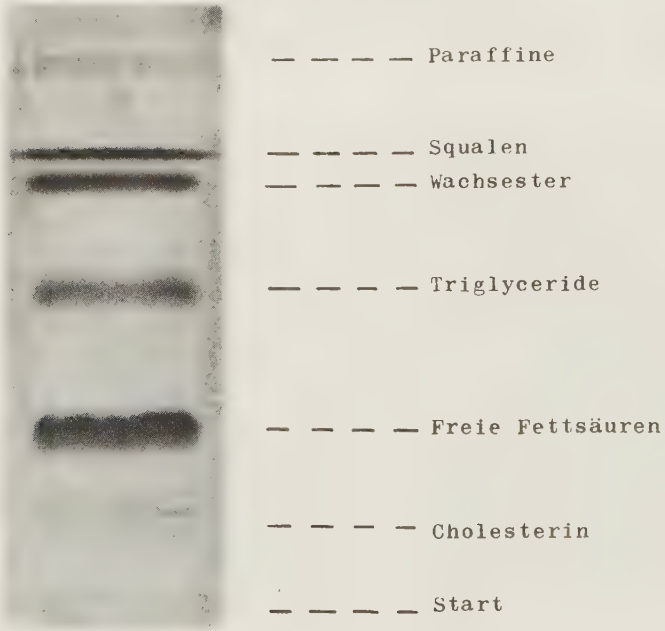


Abb. 9 : Dünnschichtchromatogramm der Hautoberflächenlipide

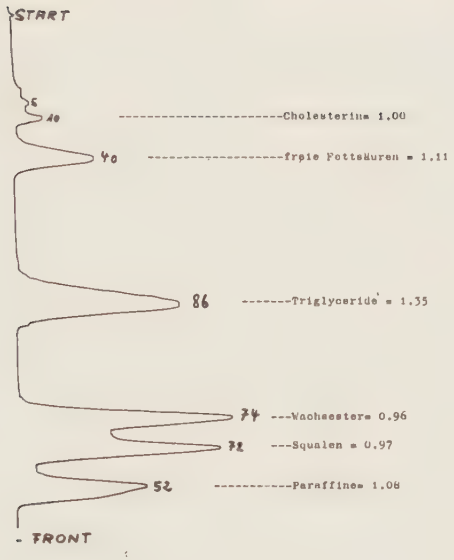


Abb. 10 : Densitometriekurve; Peaks der einzelnen Fraktionen mit Integralwerten und Schwärzungsfaktoren.

mittelt und für die einzelnen Fraktionen wie folgt angegeben :

| | |
|---|---|
| Cholesterin | 1,00 |
| freie Fettsäuren | 1,11 |
| Triglyceride | 1,35 |
| Wachsester | 0,96 |
| Squalen | 0,97 |
| Paraffine | 1,08 |

Jedes Integral, das sich aus der mit dem Densitometer bestimmten Fläche unter den Peaks ergab, wurde nunmehr mit dem zugehörigen Schwärzungsfaktor multipliziert, die Summe aller korrigierten Peaks einer Densitometerkurve gleich 100 Prozent gesetzt und anschließend die genauen Prozentanteile der einzelnen Lipidfraktionen errechnet.
Bei der Auswertung unserer Ergebnisse wurde deutlich, daß die in der Grundlage Eucerin cum aqua enthaltenen Paraffine im extrahierten Material noch nachweisbar waren. Aus diesem Grund wurden bei der Errechnung der prozentualen Anteile der einzelnen Lipidfraktionen die Paraffine nicht berücksichtigt.

Beispiel einer Berechnung

Der Integrator bestimmte für den Peak der freien Fettsäuren 84.
Der Schwärzungsfaktor für freie Fettsäuren beträgt 1,11, das ergibt : 84 x 1,11 = 93,24.
Die Summe aller korrigierten Peaks dieser Densitometerkurve beträgt 428,48. Sie wird gleich 100 Prozent gesetzt.

428,48 = 100 Prozent
93,24 = x Prozent

$$x = \frac{100 \times 93{,}24}{428{,}48} = 21{,}76\ \%$$

Der Anteil der freien Fettsäuren beträgt also in diesem Fall 21,76 %.

Die folgenden prozentualen Anteile der einzelnen Lipidfraktionen an den Hautoberflächenlipiden wurden bewertet: Cholesterin, freie Fettsäuren, Triglyceride, Wachsester und Squalen. Die Paraffinfraktion blieb aus dem obengenannten Grund unberücksichtigt. Ferner wurde das Verhältnis Anteil der freien Fettsäuren / Anteil der Triglyceride (Q) ausgewertet. Dies ist sinnvoll, weil die freien Fettsäuren überwiegend aus den Triglyceriden im Bereich des Talgdrüsenausführungsganges freigesetzt werden. Dieses Verhältnis wird nicht durch Fremdstoffe beeinflußt, die auf die angewendeten Grundlagen zurückgehen, da diese weder freie Fettsäuren noch Triglyceride in größeren Mengen enthalten.

e) Statistische Auswertung

Bewertet wurden die Meßwertdifferenzen zwischen den Ausgangswerten und den Werten nach Beendigung der Behandlung. Diese Meßwertdifferenzen wurden über den WILCOXON-Test für Paardifferenzen mit dem hypothetischen Mittelwert 0 verglichen. Da auf Grund der Literaturangaben lediglich eine Reduktion der freien Fettsäuren durch alle geprüften Zubereitungen möglich erschien, konnte bezüglich der freien Fettsäuren, der Triglyceride und den Quotienten (Anteil der freien Fettsäuren / Anteil der Triglyceride) von der einseitigen Betrachtungsweise ausgegangen werden (66).

## III. Ergebnisse

Die Veränderungen der prozentualen Anteile der einzelnen Fraktionen der Hautoberflächenlipide durch die Therapie sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen. Sie enthalten außerdem die Quotienten : Anteil der freien Fettsäuren / Anteil der Triglyceride.

Den Tabellen ist zu entnehmen, daß die Anteile der freien Fettsäuren in allen Stichproben durch die Behandlung reduziert wurden. Signifikant ist diese Verminderung bei Kollektiv A auf der rechten Stirnseite (Benzoylperoxyd 10 Akne Gel) und bei Kollektiv B auf der linken Stirnseite (10 % Benzoylperoxyd in Eucerin cum aqua) ( = 2 % bzw. 5 %).

Dem entspricht, daß in allen Stichproben die Anteile der Triglyceride durch die Behandlung vermehrt wurden. Signifikant war diese Vermehrung bei Kollektiv A auf der rechten (Benzoylperoxyd 10 Akne Gel) und auf der linken Stirnseite (Grundlage des Benzoylperoxyd Akne Gels) ( = 1 % bzw. 5 %).

Bei der Bewertung der Quotienten : Anteil der freien Fettsäuren / Anteil der Triglyceride findet sich ebenfalls in allen Stichproben eine Reduktion dieses Wertes. Signifikant war dieser Befund bei Kollektiv A auf der rechten Stirnseite (Benzoylperoxyd 10 Akne Gel) und bei Kollektiv B auf der linken Stirnseite (10% Benzoylperoxyd in Eucerin cum aqua) ( = 1 % bzw. 2 %).

| Kollektiv A | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | rechte Stirnseite (Benzoylperoxyd 10 Akne Gel) | | linke Stirnseite (alkoholische Gelgrundlage) | |
| | | M | s | M | s |
| Cholesterin (%) | v | 6,54 | 3,33 | 7,65 | 4,2 |
| | n | 6,57 | 1,59 | 6,81 | 4,76 |
| freie Fettsäuren (%) | v | 14,78 | 5,91 | 16,05 | 6,52 |
| | n | 11,16 | 5,34 | 13,42 | 6,2 |
| Triglyceride (%) | v | 42,19 | 5,16 | 40,75 | 5,55 |
| | n | 48,15 | 4,29 | 45,86 | 7,13 |
| Wachsester (%) | v | 23,21 | 2,64 | 22,03 | 1,92 |
| | n | 20,84 | 3,12 | 20,56 | 2,38 |
| Squalen (%) | v | 13,3 | 2,3 | 13,53 | 2,95 |
| | n | 13,29 | 2,22 | 13,37 | 1,87 |
| Quotient freie Fettsäuren / Triglyceride | v | 0,37 | 0,18 | 0,41 | 0,20 |
| | n | 0,24 | 0,13 | 0,31 | 0,17 |

Tab. 1 : Durchschnittliche prozentuale Anteile des Cholesterins, der freien Fettsäuren, der Triglyceride, der Wachsester, des Squalens und durchschnittliche Quotienten freie Fettsäuren/ Triglyceride (M) sowie deren Standardabweichungen (s) vor (v) und nach (n) der Behandlungsserie.

| Kollektiv B | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | rechte Stirnseite (Benzoylperoxyd 5 Akne Gel) | | linke Stirnseite (10% Benzoylperoxyd in Eucerin cum aqua | |
| | | M | s | M | s |
| Cholesterin (%) | v | 9,63 | 3,08 | 9,79 | 2,7 |
| | n | 9,63 | 2,45 | 10,58 | 2,0 |
| freie Fettsäuren (%) | v | 15,32 | 4,68 | 14,03 | 4,0 |
| | n | 14,2 | 3,57 | 12,08 | 4,2 |
| Triglyceride (%) | v | 39,04 | 4,61 | 40,5 | 5,63 |
| | n | 40,64 | 5,82 | 41,6 | 3,6 |
| Wachsester (%) | v | 20,76 | 3,52 | 21,83 | 2,22 |
| | n | 22,62 | 2,6 | 22,29 | 1,7 |
| Squalen (%) | v | 14,86 | 3,95 | 13,8 | 1,49 |
| | n | 12,92 | 3,06 | 13,47 | 1,83 |
| Quotient freie Fettsäuren / Triglyceride | v | 0,41 | 0,16 | 0,36 | 0,15 |
| | n | 0,37 | 0,14 | 0,30 | 0,12 |

Tab. 2 : Durchschnittliche prozentuale Anteile des Cholesterins, der freien Fettsäuren, der Triglyceride, der Wachsester, des Squalens und durchschnittliche Quotienten freie Fettsäuren / Triglyceride (M) sowie deren Standardabweichungen (s) vor (v) und nach (n) der Behandlungsserie.

Insgesamt gesehen beweisen diese Ergebnisse, daß Benzoylperoxyd in einer Konzentration von 10 % zu einer Reduktion der freien Fettsäuren zu Gunsten der Triglyceride führt, gleichgültig, ob das alkoholische Gel oder das Eucerin cum aqua als Grundlage verwendet wurden. Auch für die alkoholische Gelgrundlage ließ sich eine solche Wirkung wahrscheinlich machen, wenngleich dabei der statistische Beweis nur für den Anstieg der Triglyceride erbracht werden konnte.

## IV. Diskussion

Die Bedeutung der freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden für die Pathogenese der Acne vulgaris stand im Mittelpunkt zahlreicher kritischer Abhandlungen in der Literatur der letzten Jahre (9, 21, 78). Anstoß für dieses große Interesse waren Modellversuche, die einen comedonogenen und entzündungserregenden Effekt der freien Fettsäuren wahrscheinlich erscheinen lassen. Die comedonogene Wirkung scheint dabei vor allem den Fettsäuren mit Kettenlängen von C 12 bis C 14 und die entzündungserregende Wirkung vor allem den kürzerkettigen Fettsäuren zuzukommen (44, 48, 49, 52, 68, 71, 73).

Auf der anderen Seite läßt sich keine Vermehrung, sondern sogar eine Verminderung der freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden von Acnekranken nachweisen (7, 30, 62, 76, 77). Auch eine Verkürzung der Kettenlängen der Fettsäuren, die diskutiert wurde (35, 76), kann auf Grund älterer, vor allem aber auf Grund mehrerer neuerer Untersuchungen (27, 45, 50) ausgeschlossen werden. Schließlich kann auch die nahezu vollständige Lipolyse im Acnecomedo (20, 34, 58, 60) die entzündlichen Veränderungen in der Umgebung des Comedo nicht erklären, da gezeigt werden konnte, daß jede Stauung des Talgdrüsensekretes zu einer ähnlich ausgeprägten Lipolyse führt, ohne daß es deshalb zu entzündlichen Veränderungen kommt (33, 34, 57).

Neben diesen Befunden haben Ergebnisse, die einen Einfluß von Stoffwechselprodukten bzw. Ektofermenten des Corynebacterium acnes auf die Pathogenese der Acne

vulgaris annehmen lassen (40, 41, 42, 54, 55, 65, 69), Zweifel an der Bedeutung der freien Fettsäuren für die Acnepathogenese erweckt (40). Auch die jüngsten Ergebnisse von FULTON et al. (18) lassen es fraglich erscheinen, daß den freien Fettsäuren in vivo eine solche Wertigkeit zukommt, denn diese Autoren konnten aufzeigen, daß ein Lipaseinhibitor zwar zu einer Reduktion der freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden, nicht aber zu einer klinischen Besserung der Acne vulgaris führt.

Dennoch kann eine Reduktion der freien Fettsäuren als ein wichtiges Kriterium für die Wirksamkeit einer Therapie gelten, ist sie in der Regel doch ein Hinweis auf ein Einwirken auf Corynebacterium acnes und andere lipasefreisetzende Mikroorganismen (12, 14, 46, 47, 53, 63, 64, 70, 72). So ist eine Reduktion der freien Fettsäuren durch eine Therapie zwar kein Beweis für die klinische Wirkung, sie läßt eine solche jedoch wahrscheinlich erscheinen.

Der Nachweis einer Reduktion der freien Fettsäuren durch eine Medikation konnte für verschiedene Substanzen erbracht werden. So führt die systemische Anwendung hoher Dosen verschiedener Antibiotika (2, 8, 10, 11, 14, 29, 72) sowohl zu einer Verminderung der Zahl der Keime auf der Haut, als auch zu einer Reduktion der freien Fettsäuren. Tetracycline bewirken jedoch im Gegensatz zu jenen Antibiotika auch bei extrem niedriger Dosierung eine Reduktion der freien Fettsäuren, ohne daß dabei die Bakterienzahlen wesentlich beeinflußt werden (2, 8, 11, 13, 72). Dieser Effekt auf die freien Fettsäuren kann wahrscheinlich mit einer Inhibition der Lipasen durch Tetracycline erklärt werden (39). Wegen

des nachgewiesenen guten klinischen Erfolges einer solchen Therapie scheint eine zusätzliche Wirkung der Tetracycline auf den Bakterienstoffwechsel möglich. Entsprechendes gilt auch für die topische Anwendung von Tetracyclinen, wobei die Wirkung durch einen Zusatz von Dimethylsulfoxyd noch gesteigert werden kann (25). Eine extrem starke Reduktion der freien Fettsäuren konnte bei Anwendung von Äthanol unter Okklusiv- oder Maskenbedingungen aufgezeigt werden. Der Zusatz von Äthyllactat wirkte sich dabei im Sinne einer Intensivierung dieses Effektes aus (28).

Ergebnisse von FULTON et al. (17) haben zu der Annahme geführt, daß eine 10 %ige Benzoylperoxydzubereitung in einer alkoholischen Gelgrundlage zu einer Reduktion der freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden führt. Kritisch ist jedoch zu diesen infrarotspektrometrischen Untersuchungen anzuführen, daß sie aus methodischen Gründen nur unter der Voraussetzung einer hinreichend konstanten Fettsäureverteilung sichere Aussagen über die Relation zwischen freien Fettsäuren und Triglyceriden erlauben (1). Diese Voraussetzung muß bei der Anwendung von Benzoylperoxyd jedoch in Zweifel gezogen werden. Außerdem schließen die Ergebnisse von FULTON et al. nicht mit letzter Sicherheit aus, daß die beobachtete Reduktion der freien Fettsäuren zu Gunsten der Triglyceride teilweise oder ganz durch die alkoholische Grundlage bedingt ist. Ein solcher Effekt wäre auf Grund der oben zitierten eigenen Ergebnisse (28) nicht als ausgeschlossen zu bezeichnen. Auch die Tatsache, daß Vitamin A-Säure in der gleichen Grundlage keine solche Wirkung zeigt, kann hier wegen der differenten Wirkung dieser Substanz nicht herangezogen werden. Schließlich lassen die Ergebnisse von FULTON et al. offen, ob Benzoylperoxyd in der klinisch meist

angewendeten 5 %igen Konzentration eine ähnlich ausgeprägte Wirkung zeigt und ob Benzoylperoxyd in anderen Grundlagen zu vergleichbaren Ergebnissen führt.

Die vorliegenden Ergebnisse beweisen, daß Benzoylperoxyd in 10 %iger Konzentration sowohl in der alkoholischen Gelgrundlage als auch in der Grundlage Eucerin cum aqua zu einer Reduktion der freien Fettsäuren zu Gunsten der Triglyceride führt. Die Methode der Dünnschichtchromatographie scheint uns dabei für Artefakte durch Reaktionsprodukte des Benzoylperoxyds mit Lipiden wesentlich weniger anfällig zu sein als die von FULTON et al. benutzte Infrarotspektroskopie. Die vorliegenden Befunde widersprechen nicht der Angabe von FULTON et al., daß Benzoylperoxydzubereitungen in der alkoholischen Gelgrundlage besonders stark wirksam sind. Auf der anderen Seite lassen sie jedoch im Gegensatz zu den Auffassungen dieser Autoren eher an einen additiven Effekt von Wirkstoff und Grundlage denken. Sie zeigen außerdem, daß Benzoylperoxyd auch dann zu einer erheblichen Reduktion der freien Fettsäuren führt, wenn es in Eucerin cum aqua verabreicht wird. Dies könnte aus Verträglichkeitsgründen von Interesse sein. Denn bei Vorversuchen zur vorliegenden Arbeit, bei denen Benzoylperoxyd 10 Akne Gel über einen Zeitraum von 14 Tagen morgens und abends auf die Haut des Rückens bei 10 weiteren gesunden Versuchspersonen aufgetragen wurde, kam es zu starken Irritationen der Haut. Bereits am vierten Versuchstag spannte die Haut und war zum Teil auch gerötet. Vom 8. Versuchstag an klagten die Versuchspersonen über Brennen und Einreissen der Haut (s. Abb. 11 und 12). Eine Probandin entwickelte ein allergisches Erythem am Applikationsort. Bei der Exploration ließ sich

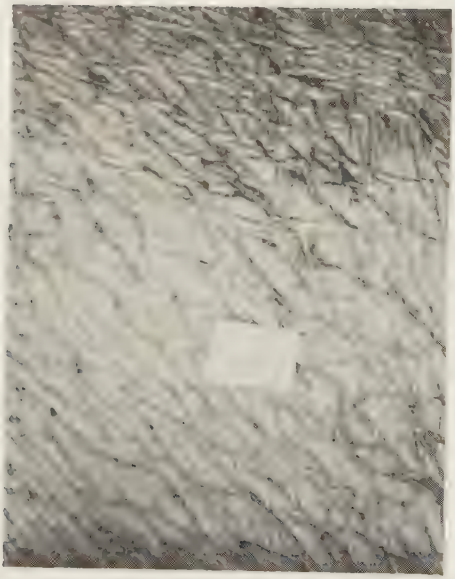

Abb. 11 : Veränderung der Haut am 9. Tag der Vorversuche

Abb. 12 : Zustand der Haut nach Beendigung der 14 Tage dauernden Vorversuche.

eine Sensibilisierung durch peroxydhaltige Haarbleichmittel wahrscheinlich machen. Für praktisch-therapeutische Gesichtspunkte wichtig ist weiter, daß eine Verminderung der freien Fettsäuren durch die 5 %ige Benzoylperoxydzubereitung nicht auszuschließen ist, daß dieser Effekt jedoch sicher sehr viel geringer ist als bei der 10 %igen Zubereitung.

Da GLOOR et al. früher mit der gleichen Methodik entsprechende Untersuchungen mit anderen Acnetherapeutika vorgenommen haben, können wir auch größenordnungsmäßige Angaben über die Wirkungsintensität der Benzoylperoxydtherapie machen. Die 5 %ige Zubereitung scheint in deutlich geringerem Maße zu einer Reduktion der freien Fettsäuren zu führen als die systemische oder topische Tetracyclin-Therapie (25) und die Anwendung von Äthanol unter Okklusiv- oder Maskenbedingungen mit bzw. ohne Zusatz von Äthyllactat (28). Die zuletzt genannte Therapiemethode übertrifft auch den Effekt der 10 %igen Benzoylperoxydzubereitung erheblich, während mit der topischen und systemischen Tetracyclintherapie größenordnungsmäßig die bakterielle Lipolyse etwa im gleichen Maße reduziert werden kann wie mit der 10 %igen Benzoylperoxydzubereitung, gleichgültig ob dabei das alkoholische Gel oder Eucerin cum aqua als Grundlage verwendet werden.

Der Vollständigkeit halber muß abschließend betont werden, daß die klinisch günstige Wirkung von Benzoylperoxydzubereitungen (5, 15, 16, 51) bezüglich derer noch weitere Untersuchungen notwendig erscheinen, sicher nicht nur mit dem Einfluß auf die Lipasen oder die Bakterien, die die Lipasen freisetzen, erklärt werden kann. Daneben besteht auch eine keratolytische Wirkung.

## V. Zusammenfassung :

Bei insgesamt 26 Versuchspersonen wurde der Einfluß folgender Zubereitungen auf die Anteile der freien Fettsäuren und der Triglyceride an den Hautoberflächenlipiden bei viertägiger topischer Anwendung studiert : Benzoylperoxyd 10 Aknc Gel, Benzoylperoxyd 5 Akne Gel, zugehörige alkoholische Gelgrundlage und 10 % Benzoylperoxyd in Eucerin cum aqua.

Benzoylperoxyd führte unabhängig von der Grundlage zu einer Reduktion der freien Fettsäuren und einer Vermehrung der Triglyceride, wenn es in 10 %iger Konzentration verabreicht wird. Die 5 %ige Zubereitung ist sicher in sehr viel geringerem Maß wirksam. Für die handelsüblichen Benzoylperoxydzubereitungen in einer alkoholischen Gelgrundlage ist eine additive Wirkung von Wirkstoff und Grundlage zu diskutieren.

## VI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

1. Anderson, A.S. and J.E. Fulton :
Sebum : Analysis by infrared spectroscopy.
J.invest.Derm. 60, 115-120 (1973)

2. Beveridge, G.W. and E.W. Powell :
Sebum changes in acne vulgaris treated with tetracycline.
Brit.J.Derm. 81, 525.527 (1969)

3. Boughton, B. and V. R. Wheatley :
The fatty acid composition of the skin surface fat ("sebum") of normal human subjects.
J.invest.Derm. 33, 49-55 (1959)

4. Boughton, B., R.M.B. MacKenna, V.R. Wheatley and A. Wormall :
The fatty acid composition of the surface skin fats ("sebum") in acne vulgaris and seborrhoeic dermatitis.
J. invest. Derm. 33, 57-64 (1959)

5. Brogden, R.N., T.M. Speight and G.S. Avery :
Benzoyl peroxide (Benoxyl Stiefel) acne lotions - an independent report.
New Ethicals med. Progress 33-36 (1974)

6. Cotterill, J.A., W.J. Cunliffe, B. Williamson and L. Bulusu :
Further observations on the pathogenesis of acne.
Brit. J. Derm. 87, 37-41 (1972)

7. Cotterill, J.A., W.J. Cunliffe, B. Williamson and L. Bulusu :
Further observations on the pathogenesis of acne.
Brit. med. J. 3, 444-446 (1972)

8. Cotterill, J.A., W.J. Cunliffe, R.A. Forster, D.M. Williamson and L. Bulusu :
A comparison of trimethoprim-sulfa-methoxazole with oxytetracycline in acne vulgaris.
Brit. J. Derm. 84, 366-369 (1971)

9. Cunliffe, W.J. :
The relationship between surface lipid composition and acne vulgaris.
Brit. J. Derm. 85, 86-89 (1971)

10. Cunliffe, W.J., J.A. Cotterill and B. Williamson :
The effect of clindamycin in acne. A clinical and laboratory investigation.
Brit. J. Derm. 87, 37-41 (1972)

11. Cunliffe, W.J., R.A. Forster, N.C. Greenwood, C. Hetherington, K.T. Holland, R.L. Holmes, S. Khan, C.D. Roberts, M. Williamson :
Tetracycline and acne vulgaris : a clinical and laboratory investigation.
Brit. med. J. 4, 332-335 (1973)

12. Freinkel, R.K. :
The origin of free fatty acids in sebum.
I. Role of coagulase negative staphylococci.
J. invest. Derm. 50, 186-188 (1968)

13. Freinkel, R.K., J.S. Strauss, S. Yip and P.E. Pochi :
Effects of tetracycline on the composition of sebum in acne vulgaris.
New Engl. J. Med. 273, 850-853 (1965)

14. Freinkel, R.K. and Y. Shen :
The origin of free fatty acids in sebum.
II. Assay of the lipases of the cutaneous bacteria and effects of pH.
J. invest. Derm. 53, 422-427 (1969)

15. Fulton, J.E. :
Acne - pathogenesis and treatment.
Postgr. Med. 52, 85-89 (1972)

16. Fulton, J.E. :
Acne vulgaris.
Curr. Therap. (Philadelphia)

17. Fulton, J.E., A. Farzad-Bakshandeh and S. Bradley :
The mechanism of benzoyl peroxide in acne and the use with topical vitamin A acid.
J. cutan. patholog. 1, 5 : 191-200 (1974)

18. Fulton, J.E., J.G. Weekson and L. McCarty :
The inability of a bacterial lipase inhibitor to control acne vulgaris.
Joint Meeting of the Society for Investigative Dermatology and the European Society for Dermatological Research, Amsterdam, 9.-13.6.1975

19. Gent, C.M. van :
Separation and microdetermination of lipids by thin layer chromatography followed by densitometry.
Z. anal. Chem. 236, 344-350 (1968)

20. Gershbein, L.L., J.B. Haeberlin and E.J. Singh :
Composition of human comedone lipids.
Dermatologica (Basel) 140, 264-274 (1970)

21. Gloor, M. :
Über die Hautoberflächenlipide. Physiologische Funktion - Einfluß verschiedener Dermatosen - Pharmakologische Beeinflußbarkeit.
Hautarzt 26, 6-10 (1975)

22. Gloor, M., H. Josephs und H. C. Friederich :
Über den Einfluß der Luftverschmutzung auf den Paraffingehalt der Hautoberflächenlipide.
Arch.Derm.Forsch. 250, 277-284 (1974)

23. Gloor, M., H. Josephs und H. C. Friederich :
Über den Einfluß einer speziellen Zubereitung von Oxytetracyclin und Natriumbituminosulfonaten auf Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei Acne vulgaris.
Arzneimittelforsch. 25, 12 (1975)

24. Gloor, M., J. Breitinger und H. C. Friederich :
Über die Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei Seborrhoea oleosa und Seborrhoea sicca.
Arch.Derm.Forsch. 247, 59-64 (1973)

25. Gloor, M., M. Hübscher und H. C. Friederich :
Untersuchungen zur externen Behandlung der Acne vulgaris mit Tetracyclin und Östrogen.
Hautarzt 25, 391-394 (1974)

26. Gloor, M., M. Kionke und H. C. Friederich :
Biochemical and physiological parameters on the skin surface of healthy test persons.
A contribution towards the interpretation of the results obtained by a screening program.
Arch. Derm. Forsch. 252, 317-330 (1975)

27. Gloor, M., M. Kionke und H. C. Friederich :
Über Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei Patienten mit Acne vulgaris und gesunden Vergleichspersonen.
Gaschromatographische Analysen der Zusammensetzung der freien Fettsäuren.
Z. Hautkr. 48, 987-994 (1973)

28. Gloor, M., R. Mendel, Ch. Baumann und H. C. Friederich:
Untersuchungen zur Äthyllactattherapie der Acne vulgaris, Einfluß von Wirkstoff und alkoholischer Grundlage auf die Hautoberflächenlipide.
Hautarzt 26, 149-150 (1975)

29. Gloor, M., U. Graumann, I. Wiegand und H. C. Friederich:
Über den Einfluß der Tetracyclintherapie bei Acne vulgaris auf Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei verschiedener Dosierung.
1. Mitteilung.
Arch. Derm. Forsch. 242, 309-315 (1972)

30. Gloor, M., U. Graumann, M. Kionke, I. Wiegand und H. C. Friederich :
Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei Patienten mit Acne vulgaris und gesunden Vergleichspersonen.
1. Mitteilung.
Arch. Derm. Forsch. 242, 316-322 (1972)

31. Gloor, M. und E. Mattern :
Über den therapeutischen Effekt eines Steinkohlenteerzusatzes zu Kopfwaschmitteln.
Arzneimittelforsch.

32. Gloor, M. und E. Mattern :
Über die Wirkung eines Zusatzes von kolloidalem Schwefel zu Haarwaschmitteln auf die behaarte Kopfhaut.
Arzneimittelforsch. 26, 1724-1726 (1976)

33. Gloor, M. und H. C. Friederich :
Über die Zusammensetzung der Comedonenlipide bei Morbus Favre-Racouchot.
Hautarzt 25, 439-441 (1974)

34. Gloor, M. und H. C. Friederich :
Über die Zusammensetzung der Talgdrüsenlipide bei Naevus sebaceus Jadassohn.
Z. Hautkr. 49, 45-49 (1974)

35. Gloor, M. und M. Kionke :
Gaschromatographische Analysen der Wachsesterfraktion der Hautoberflächenlipide bei Acne vulgaris.
Arch. Derm. Forsch. 244, 165-168 (1972)

36. Gloor, M., V. Steingräber und H. C. Friederich :
Über den antiseborrhoischen Effekt von Bituminosulfonaten bei Acne vulgaris.
Hautarzt 24, 288-290 (1973)

37. Gloor, M., W.J. Döring und D. Kümpel :
Über den Einfluß synthetischer Tenside auf die Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide.
Fette-Seifen-Anstrichmittel 77, 438 (1975)

38. Graumann, U. :
Über Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei Acne vulgaris sowie deren Beeinflußbarkeit durch Tetracyclin.
Inaugural-Dissertation Marburg/Lahn 1972

39. Hassing, G.S. :
Inhibition of corynebacterium acnes lipase by tetracycline.
J. invest. Derm. 56, 189-192 (1971)

40. Hägele, W., H. Schäfer und G. Stüttgen :
Über die Bedeutung der Triglyceridspaltung durch Corynebacterium acnes für die Acne vulgaris.
Arch. Derm. Forsch. 246, 328-334 (1973)

41. Imamura, K., P.E. Pochi, J.S. Strauss and W.R. McCabes:
The location and distribution of corynebacterium acnes and its antigens in normal skin and in lesions of acne vulgaris.
J. invest. Derm. 53, 143-150 (1969)

42. Izumi, A.K., R.R. Marples, M.R.C. Path and A.M. Kligman:
Senile (solar) comedones.
J. invest. Derm. 61, 46-50 (1973)

43. Jakob, S.W.:
Zur Pharmakologie und Toxikologie des Dimethylsulfoxids.
DMSO Symposium Berlin 1965
Sala-Druck Berlin 1965, 1-2

44. Kellum, R.E.:
Acne vulgaris. Studies in pathogenesis.
Relative irritancy of free fatty acids from C 2 to C 16.
Arch. Derm. 97, 722-726 (1968)

45. Kellum, R.E. and K. Strangfeld :
Acne vulgaris. Studies in pathogenesis.
Fatty acids of human surface triglycerides from patients with and without acne.
J. invest. Derm. 58, 315-322 (1972)

46. Kellum, R.E. and K. Strangfeld :
Triglyceride hydrolysis by corynebacterium acnes in vitro.
J. invest. Derm. 52, 255-258 (1969)

47. Kellum, R.E., K. Strangfeld,and L.F. Ray :
Acne vulgaris. Studies in pathogenesis.
Triglyceride hydrolysis by corynebacterium acnes in vitro.
Arch. Derm.101, 41-47 (1970)

48. Kligman, A.M. and A.G. Katz :
Pathogenesis of acne vulgaris.
I. Comedogenic properties of human sebum in external ear canal of the rabbit.
Arch. Derm. 98, 53-57 (1968)

49. Kligman, A.M., V.R. Wheatley and O.H. Mills :
Comedogenicity of human sebum.
Arch. Derm. 102, 267-278 (1970)

50. Lantz, J.P., M.T. Sutter et J.C. Tardieu :
Composition du sébum humain.
Etude préliminaire des acides gras totaux par chromatographie en phase gazeuse chez des sujets du sexe féminin acnéiques et normaux avant et après prise d'oestro-progestatifs de synthèse.
Ann.Derm.Syph. (Paris) 99, 277-280 (1972)

51. Liddell, K. :
Benzoyl peroxide gel in the treatment of acne vulgaris.
Brit. J. clin. pract. 28, 379-382 (1974)

52. Lorincz, A.L., H. Krizek and S. Brown :
Follicular hyperkeratinization induced in the rabbit ear by human skin surface lipids.
XIII. Int. Congr. Derm. München 1967,
Bd. 2, 1016-1017
Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 1968

53. Marples, R.R., D.T. Downing and A.M. Kligman :
Control of free fatty acids in human surface lipids by corynebacterium acnes.
J. invest. Derm. 56, 127-131 (1971)

54. Marples, R.R., J.J. Leyden, R.N. Stewart, O.H. Mills and A. M. Kligman :
The skin microflora in acne vulgaris.
J. invest. Derm. 62, 37-41 (1974)

55. Marples, R.R., K.J. McGinley and O.H. Mills :
Microbiology of comedones in acne vulgaris.
J. invest. Derm. 60, 80-83 (1973)

56. Nicolaides, N. :
Human skin surface lipids - origin, composition and possible function.
In: Advances in biology of the skin, ed. by W. Montagna, R.E. Ellis and A.F. Silver, Vol. 4, p. 167
Oxford, London, New York, Paris 1963

57. Nicolaides, N. :
Skin lipids.
IV. Biochemistry and function.
J.Amer.Oil Chem. Soc. 42, 708-712 (1965)

58. Nicolaides, N., M.N.A. Ansari, H.C. Fu and D.G. Lindsay :
Lipid composition of comedones compared with that of human skin surface in acne patients.
J. invest. Derm. 54, 487-495 (1970)

59. Nicolaides, N. and St. Rothmann :
Studies on the chemical composition of human hair fat.
J. invest. Derm. 21, 9-14 (1953)

60. Peter, G. und K. Eichenseher :
Relation in der Lipidzusammensetzung von Comedonen, palmarer Hautoberfläche und Talgdrüsen.
Arch.Derm.Forsch. 247, 329-336 (1973)

61. Powell, E.W. :
The effects of A 2 naphtol peeling paste on sebaceous gland remote from its site of application.
Brit.J.Derm. 82, 371-376 (1970)

62. Powell, E.W. and G.W. Beveridge :
Sebum excretion and sebum composition in adolescent men with and without acne vulgaris.
Brit.J.Derm. 82, 243-249 (1970)

63. Reisner, R.M., D.Z. Silver, M. Puhvel and T.H.Sternberg:
Lipolytic activity of corynebacterium acnes.
J.invest.Derm. 51, 190-196 (1968)

64. Reisner, R.M. and M. Puhvel :
Lipolytic activity of staphylococcus albus.
J.invest.Derm. 53, 1-7 (1969)

65. Roberts, Ch. D., K.T. Holland and W.J. Cunliffe :
Lipase, hyaluronidase and protease production from baoteria isolated from acne patients.
Brit.J.Derm. 93, Suppl. 11, 26

66. Sachs, L. :
Angewandte Statistik.
Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 1973

67. Schirren, C.G. und Chr. Honsig :
Über die Lipidregenerationszeit im Bereich talgdrüsenfreier Haut.
Hautarzt 19, 53-56 (1968)

68. Strauss, J.S. and A.M. Kligman :
The pathologic dynamics of acne vulgaris.
Arch.Derm. 82, 779-790 (1960)

69. Strauss, J.S. and H. Mescon :
The chemical determination of specific lipases in comedones.
J. invest. Derm. 33, 191-192 (1959)

70. Strauss, J.S. and P.E. Pochi :
Effects of orally administrated antibacterial agents on titritable acidity of human sebum.
J. invest. Derm. 47, 577-581 (1966)

71. Strauss, J.S. and P.E. Pochi :
Intracutaneous injection of sebum and comedones.
Arch. Derm. 92, 443-456 y(1965)

72. Strauss, J.S. and P.E. Pochi :
The effect of sulfisoxazole-trimethoprim combination on titritable acidity of human sebum.
Brit.J.Derm. 82, 493-496 (1970)

73. Strauss, J.S. and P.E. Pochi :
The pathogenesis of acne vulgaris.
J. Soc. cosm. Chem. 19, 644-648 (1968)

74. Stutte, H. :
Der Thersiteskomplex, ein phasenspezifischer Konfliktfaktor der Adoleszens.
Crianca port. 21 (1962/63)

75. Swanbeck, G. :
A new principle for the treatment of acne.
Acta derm.-venerol.(Stockh.) 52, 406-410 (1972)

76. Tronnier, H. und G. Brunn :
Vergleichsuntersuchungen des Hautoberflächenfettes Hautgesunder und Aknekranker.
Berufsdermatosen 20, 79-88 (1972)

77. Vecova, N. and D. Picin :
Quantitative and qualitative investigations of sebaceous secretion of the skin of normal individuals and patients with acne vulgaris.
Derm.-Vener. (Sofia) 10, 14-19 (1971)

78. Voss, J.G.:
Acne vulgaris and free fatty acids.
A review and criticism.
Arch. Derm. 109, 894-898 (1974)

79. Whiteside, J.A. and J.G. Voss :
Incidence and lipolytic activity of propionbacterium acnes (corynebacterium acnes group I) and P. granulosum (c. acnes group II) in acne and normal skin.
J. invest. Derm. 60, 94-97 (1973)

80. Winkler, K. et H. Schäfer :
Traitement de la séborrhée et de l'acne avec l'acétate de cyprotérone.
Bull.Soc. franç. Derm.Syph. 79, 345-348 (1972)

81. Winkler, K. und H. Schäfer :
Das Verhalten der Talgsekretion während der Behandlung der Acne mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol.
Arch.Derm.Forsch. 247, 249-265 (1973)

Herrn Prof. Dr. H. C. Friederich danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und eines Arbeitsplatzes in der Dermatologischen Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Gloor für die wertvollen Anregungen und die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und der Abfassung dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des biochemischen Labors, Frau Baumann und Fräulein Kümpel, für ihre stetige Hilfsbereitschaft sowie Frau Schneider für die Anfertigung der Fotographien.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten :

Arndt, Buchholz, Bücher, Daume, Dimroth, Dittrich, Eißner, Eschenbach, Exner, Friederich, Gerdes, Gloor, Goßmann, Graul, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Hildebrandt, Hort, Huber, Jakob, Kaffarnik, Klaus, Kleinsasser, Koransky, Linneweh, Lütcke, Maroske, Mannheim, Martini, Neurath, Niessing, Oepen, Petry, Pirson, Pots, Riecken, Rodeck, Rupec, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Straub, Troidl, Walcher, Welge-Lüssen, Wendt, Willenbockel.

L e b e n s l a u f

Am 27. September 1936 wurde ich, Anne-Marie Hummel, als Tochter des Arztes Dr. med. Rolf Rahe und seiner Ehefrau Olga, geb. Schilling, in Bernburg an der Saale geboren. In Ronnenberg, Landkreis Hannover, besuchte ich die Volksschule und anschließend die Sophienschule in Hannover, ein alt- und neusprachliches Gymnasium für Mädchen, wo ich im Februar 1957 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1957 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg. 1959 heiratete ich meinen Studienkollegen Theodor Hummel. Nach dem Physikum im Oktober 1960 unterbrach ich das Studium, um unsere in den Jahren 1960, 1962 und 1969 geborenen Töchter zu versorgen. Nach dem Tode meines Mannes nahm ich im Sommersemester 1973 das Medizinstudium wieder auf. Im Mai 1977 legte ich das Staatsexamen ab. 1978 werde ich die Medizinalassistentenzeit beginnen.